

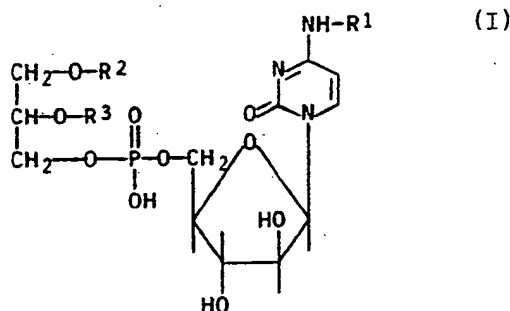
**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b> <b>C07H 19/207, 19/19, A61K 31/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 92/18520</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 29. Oktober 1992 (29.10.92)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/00712 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 31. März 1992 (31.03.92)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 11 730.1     10. April 1991 (10.04.91)     DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D- 6700 Ludwigshafen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> KLUGE, Michael [DE/ DE]; Am Huebaum 14, D-6701 Kallstadt (DE). SCHOTT, Herbert [DE/DE]; Hartmeyerstrasse 14, D- 7400 Tuebingen (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> SCHWEISS, Werner; BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (eu- ropäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (eu- ropäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

**(54) Title:** NOVEL CYTARABINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE

**(54) Bezeichnung:** NEUE CYTARABIN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG



**(57) Abstract**

The description relates to novel cytarabine derivatives of formula (I) in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings given in the description and their production. The compounds are suitable for the treatment of diseases.

**(57) Zusammenfassung**

Es werden neue Cytarabin-Derivate der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

BEST AVAILABLE COPY

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Ginea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

## Neue Cytarabin-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

## Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Cytarabin-Derivate, deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10 AraC (= Cytarabin = 4-Amino-1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinon bzw. 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosin, Merck-Index 11. Auflage, Nr. 2790) ist ein in der Chemotherapie von Krebserkrankungen bewährtes Zytostatikum. Durch die im Körper anwesende Cytosindesaminase wird das AraC jedoch schnell desaminiert und damit unwirksam. Zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung muß  
15 es daher in hohen Dosen appliziert werden, die für den Patienten mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden sind. Hinzukommt, daß Tumorzellen, denen eine Kinase-Aktivität fehlt, AraC nicht zum wirksamen 5'-Triphosphat phosphorylieren und somit gegen AraC resistent sind.

20 Um die zu schnelle enzymatische Desaminierung zeitlich zu verzögern, wurde die Aminogruppe des Cytosinrestes bisher mit Acyl-Schutzgruppen maskiert (Int. J. Cancer 37, 149 (1986)). Die hierbei erhaltenen N<sup>4</sup>-AcylAraC-Derivate zeigten aber, auch wenn  
25 sie in Form von Liposomen appliziert wurden, im Vergleich zu underivatisiertem AraC keine verbesserte zytostatische Wirkung. Die N<sup>4</sup>-Acylamidbindung dieser AraC-Prodrugs konnte die enzymatische Desaminierung in vivo nur kurzfristig verzögern. Abgesehen davon ist N<sup>4</sup>-Acyl-AraC bei AraC-Resistenz unwirksam.

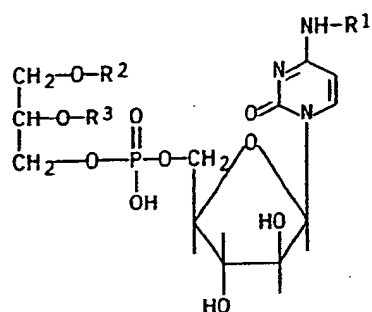
30 Der AraC-Resistenz von Tumorzellen versuchte man dadurch entgegenzuwirken, daß AraC oder AraC-5'-Monophosphat kovalent an natürliche Phospholipide gekuppelt wurde (DE 83 00 2391). Von diesen AraC-Prodrugs erhoffte man sich, daß sie von  
35 AraC-resistenten Tumorzellen aufgenommen und im Zellinnern in das aktive AraC-5'-Monophosphat enzymatisch gespalten würden. Prodrugs, in denen AraC oder AraC-5'-Monophosphat an natürliche Esterphospholipide gekuppelt vorliegen und die in Form von Liposomen appliziert wurden, erfüllten nur teilweise die Erwartungen.

40

Nachteilig bei diesen Prodrugs ist, daß die zum Aufbau der Prodrugs verwendeten natürlichen Lipidbausteine zu schnell enzymatisch gespalten werden, so daß diese Phospholipid-AraC-Prodrugs zu schnell zu inaktiven Derivaten metabolisiert werden.

Es wurden nun neue Cytarabin-Derivate gefunden, die effektiver gegen eine enzymatische Desaminierung geschützt sind und die sich zur Therapie von AraC-resistenten Tumorzellen eignen.

Gegenstand der Erfindung sind Cytarabin-Derivate der Formel I



worin

- 15 R1 ein Wasserstoffatom, einen C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein kann, einen aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Acylrest, der gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein kann, oder den Acylrest der Benzoesäure oder Anissäure und
- 20 R2, R3, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylreste, die gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein können, aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Acylreste die gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein können,
- 25 bedeuten, wobei jedoch höchstens 2 der Reste R1 bis R3 Wasserstoffatome sein können und R1 ≠ H ist, wenn R2 und R3 Acylreste bedeuten.

Als Alkylreste kommen für R<sup>1</sup> insbesondere Hexadecyl und Octadecyl in Betracht.

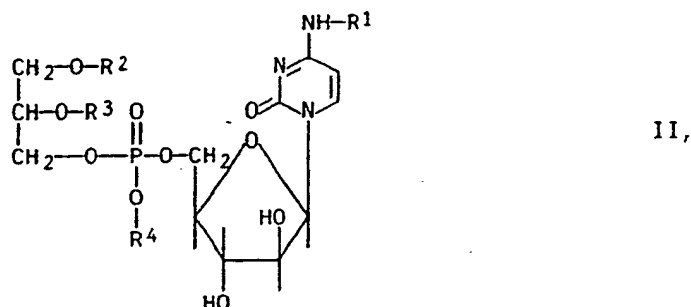
Ist R<sup>1</sup> ein Acylrest, so sind folgende Reste bevorzugt:

- 5 Palmitoyl, Oleoyl, Behenoyl.

Für R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind unverzweigte Alkyl- und Acylreste mit 1 bis 20 C-Atomen bevorzugt.

- 10 Die neuen Cytarabin-Derivate der Formel I lassen sich herstellen, indem man

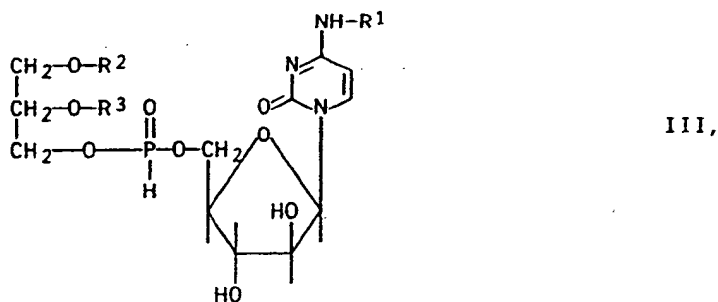
- a) aus Verbindungen der Formel II



- 15 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben und R<sup>4</sup> einen 2- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, den chlorierten Phenylrest R<sup>4</sup> abspaltet oder

- b) eine Verbindung der Formel III

20



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, oxidiert.

Die Abspaltung des chlorierten Phenylrestes gemäß a) gelingt besonders gut, wenn man die Verbindungen II 5 bis 15 h in einem wäßrig-organischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit Tetra-butylammoniumfluorid stehen läßt.

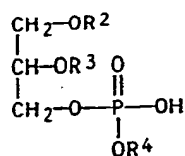
5

Die Oxidation der Verbindungen III gelingt besonders gut bei Raumtemperatur mit Jod in organisch wäßrigen Lösungsmitteln.

Die so erhaltenen Reaktionsprodukte können durch Chromatographie gereinigt werden.

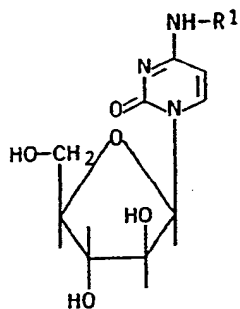
10

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel II lassen sich durch Kondensation von Verbindungen der Formel IV



IV

15 worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel V (R<sup>1</sup>≠H)

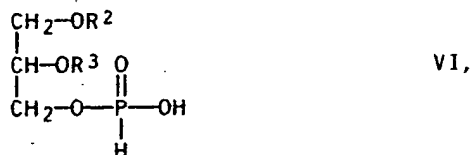


V

mit Hilfe von Kondensationsmitteln in an sich bekannter Weise herstellen.

20

Die Verbindungen der Formel III erhält man durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VI



5 worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel V (R<sup>1</sup> ≠ H) in Gegenwart eines Säurechlorids und anschließende Oxidation in bekannter Weise. Falls ein oder zwei der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff sein sollen, müssen in einer entsprechenden Acyl-Verbindung Acylreste gegen Wasserstoff ausgetauscht werden.

10

Die Verbindungen IV, V und VI sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (Chem. Pharm. Bull. 26, 981 (1978), Nucleic Acid Res. Symposium Series No. 18, 189 (1987)).

15 Weiter können durch die Anzahl, Länge, Art und Lage der jeweiligen Substituenten in den erfindungsgemäßen AraC-Derivaten die amphiphilen Eigenschaften überraschenderweise in weiten Grenzen variiert werden. Die amphiphilen AraC-Derivate sind somit in wäßrigen Puffersystemen löslich und/oder in Form von Liposomen  
20 dispergierbar. Je nach der amphiphilen Eigenschaft des AraC-Derivats ist die Liposomenbildung ohne und/oder mit weiteren Lipidkomponenten erreichbar. Zur Liposomenbildung können alle an sich bekannten Verfahren der Liposomendarstellung verwendet werden wie beispielsweise Ultraschall, Gelchromatographie,  
25 Detergenzdialyse. Die jeweils eingeführten lipophilen Reste beeinflussen außerdem maßgeblich die Größe und Stabilität der Liposomen, die sich aus den jeweiligen amphiphilen AraC-Derivaten bilden.

30 Durch die gezielte Einführung von lipophilen Resten läßt sich aber nicht nur der amphiphile Charakter der erfindungsgemäßen AraC-Derivate gezielt steuern, sondern überraschenderweise auch die zytostatische Wirkung von AraC entscheidend optimieren.

35

40

Die neuen Verbindungen lassen sich wie das AraC selbst gegen maligne Erkrankungen der blutbildenden Zellen einsetzen, insbesondere gegen akute Leukämien und chronisch myeloische Leukämie im Blastenschub.

5

Die zytostatische Wirkung der amphiphilen AraC-Derivate läßt sich in sogenannten Immunoliposomen überraschenderweise zur gezielten Zerstörung von bestimmten Tumorzellen nutzen. Hierzu werden die amphiphilen AraC-Derivate zusammen mit weiteren Lipidkomponenten in Form von Liposomen in physiologischen Puffersystemen dispergiert. An funktionellen Gruppen der Liposomenmembran werden monoklonale Antikörper immobilisiert. Die so erhaltenen Immunoliposomen werden in vitro bevorzugt von den Tumorzellen aufgenommen, die das dem Antikörper entsprechende Antigen exprimieren. Die Folge dieses Zell-targetings ist die selektive Zerstörung der jeweiligen Zieltumorzelle in einem Gemisch verschiedener Zellen.

10  
15

Die Wirkung der neuen Verbindungen läßt sich in folgender Versuchsanordnung zeigen:

20

DBA/2-Mäusen wurden L1210 Tumorzellen intravenös injiziert, wodurch eine Leukämie simuliert wurde. Am Tag 3 und 7 nach der Tumorzell-Injektion wurde den tumortragenden Tieren verschiedene Dosierungen der Testsubstanz oder Lösungsmittel verabreicht.

25

Insgesamt ergab sich folgende Einteilung in die einzelnen Versuchsgruppen:

- Kontrollgruppe (Lösungsmittel)
- i.v. Applikation (2 Dosierungen)
- 30 - i.p. Applikation (2 Dosierungen)
- i.v. AraC als Referenz (2 Dosierungen)
- i.p. AraC als Referenz (2 Dosierungen)

Als Parameter für den Therapieerfolg wird die mediane Überlebenszeit der einzelnen Versuchsgruppen (10 Tiere pro Gruppe) berechnet.

35

In diesen Versuchen zeigten die neuen Verbindungen eine bessere Wirkung als AraC.

40



Die neuen Verbindungen sollen in einer Dosierung von etwa 40 - 1000 mg pro Patient und Tag eingesetzt werden.

#### Beispiel 1

5

Darstellung von D,L-4-(1-Hexadecylamino)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1,2-di-O-palmitoyl-glycero-3-phospho)arabinofuranosylcytosin

#### a. Herstellung des Ausgangsmaterials

10

5 g (10,7 mmol) 4-(1-Hexadecylamino)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosin wurden zusammen mit 6,8 g (10,7 mmol) D,L-1,2-Di-O-palmitoyl-glycero-3-hydrogenphosphonat in 50 ml wasserfreiem Pyridin mit 6,6 ml (53,5 mmol) Pivalinsäurechlorid versetzt und unter

15

Feuchtigkeitsausschluß 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vacuum zum Sirup konzentriert, der dann zweimal mit ca. 40 ml Toluol abrotiert wurde.

#### b. Herstellung des Endprodukts

20

Der gemäß a) erhaltene Rückstand wurde mit 200 ml einer 0,2 M Jodlösung (Tetrahydrofuran/Pyridin/Wasser, 90/5/5, V/V/V) versetzt und 40 min bei Raumtemperatur belassen. Nach der Oxidation wurde der Reaktionsansatz mit einem Gemisch aus 500 ml

25

Chloroform und 500 ml 2%iger wäßriger NaHSO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vacuum zum Sirup konzentriert.

Der Sirup wurde mit ca. 80 ml Chloroform aufgenommen und an einer

30

Kieselgelsäule in Chloroform/Methanol-Gradienten fraktioniert. Die Fraktionen des gewünschten Produkts, die mit Chloro-

35

form/Methanol (9/1, V/V) die Säule verließen, wurden vereinigt, zur Trockene konzentriert und anschließend aus Methanol kristallisiert. Hierbei wurden 3,7 g eines weißen Pulvers erhalten, das auf der Kieselgelplatte in System Chloroform/Methanol (7/3, V/V) einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,46 aufwies.

40

## Beispiel 2

Darstellung von D-4-(1-Hexadecylamino)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1,2-di-O-palmitoyl-glycero-3-phospho)arabinofuranosylcytosin

5

Das Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch mit D-1,2-Di-O-palmitoyl-glycero-3-hydrogenphosphonat als Ausgangsmaterial. Man erhielt 4,4 g Produkt.

## 10 Beispiel 3

Darstellung von D,L-4-(Palmitoyl)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1,2-di-O-palmitoyl-glycero-3-phospho)arabinofuranosylcytosin

15

## a) Herstellung des Ausgangsmaterials

8 g (16 mmol) 4-(Palmitoyl)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosin wurden zusammen mit 16 g (21 mmol) 1,2 D,L-Di-O-palmitoyl-glycero-3-(2-chlorphenyl)phosphat in 50 ml wasserfreiem Pyridin mit 11 g (36 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid und 9 ml N-Methylimidazol versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde der Ansatz im Vacuum zum Sirup konzentriert, der dann zweimal mit ca. 150 ml Toluol abrotiert wurde.

25

Der Rückstand wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen und an einer Kieselgelsäule im Chloroform/Methanol-Gradienten fraktioniert. Die Fraktionen des gewünschten Produkts, die mit Chloroform/Methanol (95/5, V/V) die Säule verließen, wurden vereinigt, zur Trockne konzentriert und aus Methanol kristallisiert. Sie ergaben 9,5 g eines weißen Pulvers.

30

## b. Herstellung des Endprodukts

35

Zur Abspaltung des 2-Chlorphenylrestes wurde das isolierte Kondensationsprodukt mit einem Überschuß von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid  $\times 3\text{H}_2\text{O}$  bei Raumtemperatur ca. 6 h behandelt. Hierzu verwendete man eine 0,05 M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran/Pyridin/Wasser (8/1/1, V/V/V).

40

- Zur Reinigung wurde der Reaktionsansatz an einer Kieselgelsäule im Chloroform/Methanol-Gradienten fraktioniert. Die Fraktionen des gewünschten Produkts wurden konzentriert und aus Diethylether kristallisiert. Man erhielt 5 g eines weißen Pulvers, das auf der Kieselgelplatte im System Chloroform/Methanol (4/1, V/V) einen  $R_f$ -Wert von 0,20 aufwies.

#### Beispiel 4

- 10 Darstellung von D-4-(Palmitoyl)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1,2-di-O-palmitoyl-glycero-3-phospho)arabinofuranosylcytosin

- Das Beispiel 3 wurde wiederholt, jedoch mit D-1,2-Di-O-palmitoyl-glycero-3-(2-chlorophenyl)-phosphat als Ausgangsmaterial. Die Ausbeute betrug 5,9 g.

#### Beispiel 5

- 20 Darstellung von D,L-1- $\beta$ -D-5'-O-(1-Oktadecyl-glycero-3-phospho)-arabinofuranosylcytosin

##### a) Herstellung des Ausgangsmaterials

- 25 Durch Kondensation von D,L-1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-glycero-3-Hydrogenphosphonat (in Analogie zu Beispiel 1) oder von D,L-1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-glycero-3(2-chlorophenyl)phosphat (in Analogie zu Beispiel 3) mit 4-(Benzoyl)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosin wurde zunächst D,L-4-(Benzoyl)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1-O-octadecyl-2-O-acetyl-glycero-3-phospho)arabinofuranosylcytosin synthetisiert und anschließend an Kieselgel chromatographiert.

##### b) Herstellung des Endprodukts

- 35 Das gemäß a) erhaltene Kondensationsprodukt wurde mit einem Überschuß methanolischen Ammoniak ca. 24 h bei Raumtemperatur verschlossen aufbewahrt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vacuum abgezogen und der Rückstand an einer Kieselgelsäule im Chloroform/Methanol-Gradienten fraktioniert. Fraktionen, die das

gewünschte Produkt enthielten, wurden konzentriert. Der Rückstand, der aus Aceton/Wasser kristallisiert wurde, ergab ein weißes Pulver, das im System Chloroform/Methanol (1/1, V/V) einen  $R_F$ -Wert von 0,19 aufwies.

5

In analoger Weise erhält man D-1- $\beta$ -D-5'-O-(1-Oktadecyl-glycero-3-phospho)arabino-furanosylcytosin

#### Beispiel 6

10

#### Darstellung der Liposomenpräparate

Für die Herstellung der Liposomendispersion wurden pro ml Chloroform-Methanol (1/1, V/V); jeweils 100 mg Soja-Phosphatidylcholin, 10 mg Cholesterol, 1 mg  $\alpha$ -Tocopherol, 7 mg  
15 N2-Palmitoyl-N6-succinoyl-L-lysin und 12 mg D,L-4-(Palmitoyl)-1- $\beta$ -D-5'-O-(1,2-di-O-palmitoyl)-glycero-3-phospho)arabino-furanosylcytosin gelöst. 0,6 ml dieser Lipidstammlösung wurden in einem Reagenzglas durch Verblasen mit Luft in einen Lipidfilm  
20 überführt, der anschließend ca. 1 h bei 50°C im Vakuum getrocknet wurde. Der Lipidfilm wurde mit 3 ml 10 mM PBS (0,9 % NaCl und 10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,3) versetzt und mit Hilfe einer Mikrospritze eines Desintegrators 30 min mit 40 Watt beschallt. Hierbei  
25 bildete sich eine opaleszente Liposomendispersion, die für die folgende Reaktion verwendet wurde.

#### Beispiel 7

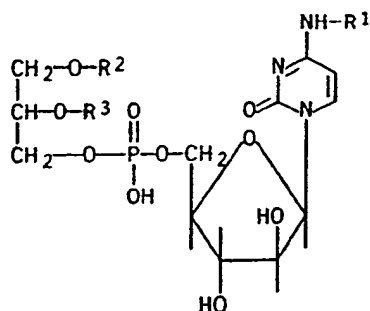
#### Darstellung der Immunoliposomen

30

1,2 nmol eines Antikörpers wurden als Lyophilisat mit 50  $\mu\text{l}$  des Liposomenpräparats aus Beispiel 6 und 7 mg (27  $\mu\text{mol}$ ) N(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid X HCl (EDC) versetzt und  
35 durch Zugabe von 30  $\mu\text{l}$  PBS (pH 1) auf pH 4 eingestellt. Im ein-stündigen Abstand wurden noch zweimal jeweils 7 mg EDC zugegeben. Nach ca. 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz auf eine ULTROGEL ACA 22-Säule aufgetragen und mit PBS (pH 7,4) fraktioniert. Fraktionen deren Absorptionsverhältnisse mit den  
40 Werten des eingesetzten Liposomenpräparats übereinstimmen, wurden vereinigt und zum Zell-targeting verwendet.

## Patentansprüche

## 1. Cytarabin-Derivate der Formel I



I

5 worin

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein kann, einen aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Acylrest, der gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein kann, oder den Acylrest der Benzoesäure oder Anissäure und

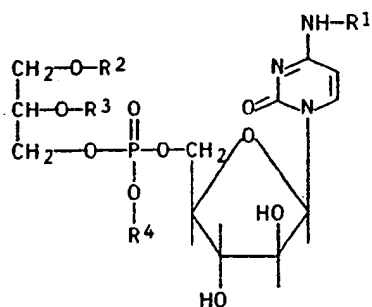
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylreste, die gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein können, aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Acylreste die gegebenenfalls 1 bis 2 Doppelbindungen enthalten und verzweigt sein können,

bedeuten, wobei jedoch höchstens 2 der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> Wasserstoffatome sein können und R<sup>1</sup> ≠ H ist, wenn R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Acylreste bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung der Cytarabin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

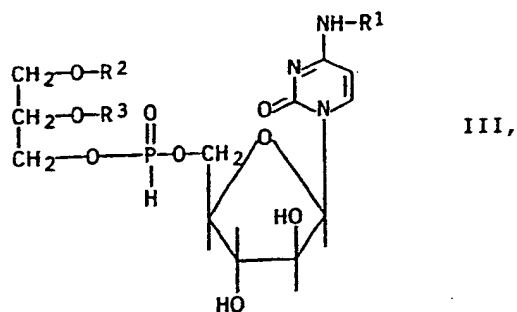
a) aus Verbindungen der Formel II



II,

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben und R<sup>4</sup> einen 2- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, den chlorierten Phenylrest R<sup>4</sup> abspaltet oder

- 5      b) eine Verbindung der Formel III



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, oxidiert.

- 10    3. Cytarabin-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 92/00712

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>5</sup>: C 07 H 19/207, C 07 H 19/19, A 61 K 31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>5</sup>: C 07 H, A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE, A1, 3 543 346 (BORYUNG PHARMACEUTICAL CO LTD.) 12 June 1986, see abstract; claims.	1-3
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, No: 9, published on 2 March 1992, (Columbus, Ohio, USA), CH. LE BEC et al. "Synthesis of lipophilic phosphate triester derivatives of 5-fluorouridine and arabinocytidine as anticancer prodrugs", see page 866, ref. No: 84 088j, Tetrahedron Lett. 1991, 32(45), 6553-6	1-3
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, No: 13, published on 30 March 1992 (30.03.92), (Columbus, Ohio, USA), CH. Mc GUIGAN et al. "Trans-esterification reaction yield novel masked phosphate derivatives of the anti- cancer agent araC", see page 951, ref. No: 129 484d, Bioorg.Med.Chem. Lett. 1991, 1(11), 607-10.	1-3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, No: 7, 15 February 1982 (Columbus, Ohio, USA), A. ROSOWSKY et al. "Lipophilic ./.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 1992 (20.05.92)

Date of mailing of the international search report

30 June 1992 (30.06.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

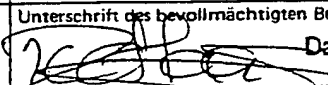
## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	<p>5'-alkyl phosphate esters of 1-Beta-D-ara- binofuranosylcytosine and its N4-acyl and 2,2'-anhydro-3'- -O-acyl derivatives as potential prodrugs", see page 19, ref. No: 45 867m, J.Med. Chem. 1982, 25(2), 171-8.</p> <hr/>	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 92/00712**

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC <b>Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 H 19/207, C 07 H 19/19, A 61 K 31/70</b>		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
<b>Int.Cl.<sup>5</sup></b>	<b>C 07 H, A 61 K</b>	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	DE, A1, 3 543 346 (BORYUNG PHARMACEUTICAL CO LTD.) 12 Juni 1986 (12.06.86), siehe Zusammenfassung; Ansprüche.	1-3
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 116, Nr. 9, erschienen 02. März 1992 (02.03.92) (Columbus, Ohio, USA), CH. LE BEC et al. "Synthesis of lipophilic phosphate triester derivatives of 5-fluorouridine and arabinocytidine as anticancer prodrugs", siehe Seite 866, Referat Nr. 84 088j, Tetrahedron Lett.	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20 Mai 1992		30. 06. 92
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 <b>Danielle van der Haas</b>

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	<p>1991, 32(45), 6553-6.</p> <p>---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 116,            Nr. 13, erschienen            30. März 1992 (30.03.92)            (Columbus, Ohio, USA),            CH. Mc GUIGAN et al. "Trans-            -esterification reaction            yield novel masked phosphate            derivatives of the anticancer            agent araC"            siehe Seite 951, Referat-Nr.            129 484d, Bioorg. Med. Chem.            Lett. 1991, 1(11), 607-10.</p> <p>---</p>	1-3
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 96,            Nr. 7, 15 Februar 1982            (15.02.82) (Columbus, Ohio,            USA), A. ROSOWSKY et al.            "Lipophilic 5'-alkyl phos-            phate esters of 1-Beta-D-ara-            binofuranosylcytosine and its            N4-acyl and 2,2'-anhydro-3'-            -O-acyl derivatives as            potential prodrugs",            siehe Seite 19, Referat-Nr.            45 867m, J. Med. Chem. 1982,            25(2), 171-8.</p> <p>----</p>	1-3

## ANHANG

## ANNEX

## ANNEXE

zum internationalen Recherchen-  
bericht über die internationale  
Patentanmeldung Nr.

to the International Search  
Report to the International Patent  
Application No.

au rapport de recherche inter-  
national relatif à la demande de brevet  
international n°

PCT/EP 92/00712 SAE 57890

In diesem Anhang sind die Mitglieder  
der Patentfamilien der im obenge-  
nannten internationalen Recherchenbericht  
angeführten Patentdokumente angegeben.  
Diese Angaben dienen nur zur Unter-  
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family  
members relating to the patent documents  
cited in the above-mentioned inter-  
national search report. The Office is  
in no way liable for these particulars  
which are given merely for the purpose  
of information.

La présente annexe indique les  
membres de la famille de brevets  
relatifs aux documents de brevets cités  
dans le rapport de recherche inter-  
national visé ci-dessus. Les renseigne-  
ments fournis sont donnés à titre indica-  
tif et n'engagent pas la responsabilité  
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
DE A1 3543346	12-06-86	KR B1 8800093	23-02-88
		ES A1 549587	01-06-87
		ES A5 549587	30-06-87
		ES A1 8706163	16-08-87
		ES A1 557428	01-06-88
		ES A5 557428	14-06-88
		ES A1 8802363	01-08-88
		FR A1 2574411	13-06-86
		FR B1 2574411	07-10-88
		GB A1 2168350	18-06-86
		GB B2 2168350	02-03-88
		JP A2 61263996	21-11-86
		JP B4 63038360	29-07-88
		DE A1 3543347	12-06-86
		DE C2 3543347	09-11-89
		ES A1 549558	01-12-86
		ES A5 549558	15-12-86
		ES A1 8701192	16-02-87
		FR A1 2574412	13-06-86
		FR B1 2574412	09-06-89
		GB A0 8530114	15-01-86
		GB A0 8530115	15-01-86
		GB A1 2168353	18-06-86
		GB B2 2168353	22-06-88
		JP A2 61197591	01-09-86
		JP B4 1029800	14-06-89
		KR B1 8800094	23-02-88

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**